

1966
Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

**Die Wirkung einiger vasoaktiver
Substanzen
auf die lokale Myocarddurchblutung
der Katze bei oraler Applikation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Bosshammer

aus Stedebach

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn
Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

**Die Wirkung einiger vasoaktiver
Substanzen
auf die lokale Myocarddurchblutung
der Katze bei oraler Applikation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Walter Bosshammer

aus Stedebach

Marburg 1966

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 15.2.1966

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. O. Braun-Falco

Referent: Prof. Dr. med. H. Hensel

Correferent: Dozent Dr.med. K. Golenhofen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	5
B. Fragestellung	6
C. Die Substanzen	7
a) Zur Wirkung der Substanzen bei Injektion	7
1. Persantin	7
2. Trimanyl	8
3. Amplivix	9
b) Zur Wirkung der Substanzen bei oraler Applikation	10
c) Blutspiegeluntersuchungen	11
D. Methode	13
a) Durchblutungsmessung	13
1. Meßprinzip	13
2. Eigene Versuchsanordnung	15
3. Operationstechnik	17
4. Aufbau der Versuche	19
b) Sauerstoffverbrauchsmessungen	20
E. Ergebnisse	22
a) Myocarddurchblutung	22
1. Spontane Myocarddurchblutung im Tagesverlauf	22
2. Reaktionen der Myocarddurchblutung bei morgendlicher Fütterung einer Einzeldosis eines Koronardilatators	22
Persantin	
Trimanyl	
Amplivix	
3. Reaktionen der Myocarddurchblutung bei fortgesetzter Fütterung koronaraktiver Substanzen über mehrere Tage	28
4. Vergleiche der Durchblutungsreaktionen nach oraler Anwendung koronaraktiver Substanzen mit der Wirkung von Sauerstoffmangel und Emotion	30
b) Sauerstoffverbrauchsmessungen	31
F. Diskussion	33
G. Zusammenfassung	43
H. Tabellen	44
I. Literatur	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A. Einleitung

Koronardurchblutungsmessungen wurden in großem Umfang am isolierten Herzen vorgenommen; diese Methode hat heute vor allem Bedeutung in der pharmakologischen Routinetechnik. Wegen verschiedener Unzulänglichkeiten dieser Versuchsanordnung, u.a. wegen des dabei auftretenden Tonusverlustes der Kranzgefäße (ALELLA 1957), ging ALELLA zum "Herzen in situ" über. Wenn die verschiedenen Techniken am narkotisierten Ganztier, wie sie von zahlreichen Untersuchern angewendet werden, auch manche Funktionsabläufe besonders deutlich erkennen lassen, so ist in letzter Zeit doch immer mehr das Interesse an Methoden, die Koronardurchblutungsmessungen an wachen, unbeeinflussten Tieren ermöglichen, in den Vordergrund getreten. Dadurch werden beispielsweise bei der Anwendung koronaraktiver Stoffe die Bedingungen mehr der therapeutischen Situation angepaßt (HENSEL 1964).

Die Notwendigkeit von Myocarddurchblutungsmessungen an wachen, unbeeinflussten Tieren betonte auch GREGG (1963). Er wies auf das Fehlen gültiger Informationen über die Antwort der Koronardurchblutung auf natürliche Belastungen des täglichen Lebens hin. Zur Messung verwendete er elektromagnetische Flowmeter, die er in Hunde implantierte. Auch DÖRNER u. WICK (1959, 1960) stellten mit der Thermostrumuhr Untersuchungen über die Koronardurchblutung an wachen Hunden an.

Die Wärmeleitmessung nach HENSEL (1953/54, 1956, 1963) bietet die Möglichkeit, Registrierungen der lokalen Durchblutung an wachen, durch die Versuchsanordnung nicht ge-

schädigten und in ihrem Verhalten nicht beeinträchtigten Tieren über Wochen und Monate durchzuführen (HENSEL 1964; BETZ u. BENZING 1963). Auf die gleichzeitige Registrierung anderer haemodynamischer Größen - von der Pulsfrequenz vielleicht abgesehen -, wie dies im akuten Versuch möglich ist, muß dabei meist verzichtet werden; das gilt aber in gleicher Weise für andere, langfristig am wachen Tier anwendbare Methoden, die über die gesamte Koronardurchblutung Aufschluß geben.

Ein Vorteil der Wärmeleitmessung ist, daß die Meßelemente direkt in das Gewebe implantiert werden können, ohne daß das Gefäßsystem nennenswert alteriert wird.

B. Fragestellung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung dreier Koronardilatatoren auf die Myocarddurchblutung mit den Möglichkeiten der Wärmeleitmessung an wachen Katzen bei oraler Applikation der Stoffe über längere Zeit zu untersuchen. Da bei Verfütterung der unter Nr. 3 aufgeführten Substanz bei den Versuchstieren Verhaltensänderungen auftraten, die auf eine Steigerung des Energieumsatzes schließen ließen, wurden in diesen Fällen auch Sauerstoffverbrauchsmessungen am Ganztier durchgeführt.

Es wurden folgende Substanzen verwendet:

- 1) 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido (5,4-d)-pyrimidin. Persantin^(R)

Herst.: Fa. Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach

- 2) 3,4-Bis- [p-(β -diäthylamino)-äthoxy-phenyl] -hexandihydro-chlorid. Trimanyl^(R)

Herst.: Fa. Tosse, Hamburg

3) 2-Aethyl-3(3',5'-dijod-4'-hydroxy-benzoyl)-benzofuran.

Amplivix^(R)

Herst.: Fa. Labaz, Brüssel

C. Zu den Substanzen

Die drei Koronardilatoren sind seit Jahren in die Therapie der Koronarerkrankungen eingeführt und von zahlreichen Autoren tierexperimentell und klinisch untersucht, besonders eingehend Persantin.

a) Zur Wirkung der Substanzen bei Injektion

1. P e r s a n t i n

Bei Persantin wurden am narkotisierten Tier u.a. folgende Befunde erhoben:

BETZ, BRAASCH u. HENSEL (1961) erreichten mit Dosierungen zwischen 0,2 und 0,4 mg/kg i.v. an der narkotisierten Katze unter Verwendung der Wärmeleitsonde eine mittlere Zunahme der Myocarddurchblutung um 150%, mit Dosierungen zwischen 0,4 und 0,8 mg/kg i.v. um 200% des Ausgangswertes. Das Wirkungsmaximum trat bei Injektion in die Vena femoralis im Durchschnitt nach 1,8 min ein, nach 8,8 min im Mittel war die Wirkung wieder auf die Hälfte des Maximalwertes abgefallen.

LANGE (1963) sah am narkotisierten Hund mit der Wärmeleitsonde Durchblutungszunahmen von 24% bei intravenöser Injektion von 0,1 - 0,4 mg/kg Persantin und von 66% bei i.v.-Infusion von 0,04 mg/kg/min.

Von BRETSCHNEIDER u.Mitarb. (1959) wurden nach 0,2 mg/kg Persantin i.v. am narkotisierten Hund Steigerungen der Koronardurchblutung bis zum 5-fachen des Ausgangswertes festgestellt; die Gesamtwirkungsdauer betrug 20 - 40 min.

Mit der Stickoxydulmethode nach KETY u. SCHMIDT konnten GRABNER u.Mitarb. (1959) in der 10. bis 16. min nach Injektion von 1 mg/kg Persantin am narkotisierten Hund Erhöhungen des Koronarstromvolumens von etwa $1/3$ des Ausgangswerts messen.

KADATZ (1959) kam bei intracoronarer Infusion von 0,3 mg/kg.min mit dem bubble-flow-meter auf Werte von + 113% mit Rückgang zum Ausgangswert innerhalb 20 min, bei 0,5 mg/kg i.v. sah er eine Steigerung von 48%. DÖRNER u. WICK (1960) untersuchten bei Hunden die koronaraktive Wirkung von Persantin nicht nur in Narkose, sondern auch im Wachzustand. Sie fanden bei 0,25 mg/kg i.v. in beiden Fällen eine beträchtliche Steigerung der Koronardurchblutung, die in Narkose durchschnittlich 25 min, im Wachzustand durchschnittlich 29 min anhielt. Die durch Persantin ausgelöste Blutdrucksenkung hielt beim wachen Tier ebenfalls länger an als beim narkotisierten bei etwa gleichem Ausmaß. Am Menschen fanden KNIPPING u.Mitarb.(1960) bei aus anderer Indikation durchgeführter Herzkatheterung nach 20 mg Persantin i.v. einen Anstieg des O_2 -Gehaltes im Koronarvenenblut als Hinweis auf eine Vermehrung der Koronardurchblutung, die 10 - 15 min anhielt und dann langsam abfiel.

2. Trimanyl

Die vasoaktiven Eigenschaften von Trimanyl wurden zuerst

von MILLA u. GRUMELLI (1951) untersucht. Am isolierten Kaninchenherzen wiesen sie die koronarerweiternde Wirkung nach. Die hypotensive Nebenwirkung wurde am narkotisierten Hund geprüft, sie war bei 3 mg/kg i.v. gering und vorübergehend.

Bei Koronardurchblutungsmessungen am narkotisierten und am wachen Hund mit der Thermostromuhr fanden DÖRNER u. WICK (1960) bei 0,5 mg/kg i.v. in der Mehrzahl der Versuche leichte Durchblutungsanstiege von 6 - 29 min Dauer, daneben aber auch einmal einen Abfall; in einigen Versuchen wurde keine Wirkung beobachtet.

SCHMAHL u. BETZ (1964) sahen bei der narkotisierten Katze mit der Wärmeleitsonde die stärkste Zunahme der Myocarddurchblutung bei einer Dosierung von 3,2 mg/kg, obwohl hierbei der Blutdruck leicht absank.

3. Amplivix

Amplivix wurde von CHARLIER (1960) als Koronardilatator mit hoher Wirkungsspezifität und besonders langer Wirkungsdauer herausgestellt und von DELTOUR u. Mitarb. (1961) in seinem chemischen Aufbau eingehend beschrieben. Mit 5 mg/kg, in die Milzvene injiziert, erreichte CHARLIER (1960) am narkotisierten Hund innerhalb 7 - 8 min einen Anstieg der Koronardurchblutung um 250%; nach einer Stunde wurde immer noch das Doppelte des Ausgangswertes gemessen. (Methode: Verbindung einer Carotis mit der linken Koronararterie und Einschaltung eines Rotameters).

Ebenfalls am narkotisierten Hund, aber unter Verwendung der Wärmeleitsonde, stellte LANGE (1963) seine Untersuchungen

über Amplivix an. 10 mg/kg i.v. führten zu einer Durchblutungssteigerung von 92% neben einem geringen Blutdruckanstieg.

Bei intrakoronarer Zuführung beobachtete CHARLIER (1960) schon bei wesentlich geringeren Dosen Steigerungen des Koronarstromvolumens bis auf das Vierfache.

b) Zur Wirkung der Substanzen bei oraler Applikation

Langzeitmessungen der Koronardurchblutung bei wachen Tieren unter oraler Applikation der drei genannten Koronardilatatoren sind bisher nicht bekannt geworden.

Myocarddurchblutungsmessungen im Zusammenhang mit oraler Anwendung von Persantin wurden von MEESMANN u.Mitarb. (1964) sowie von NEUHAUS u.Mitarb. (1963) nur in der Weise durchgeführt, daß sie an Hunden die Ruhedurchblutung, NEUHAUS u.Mitarb. (1963) auch die Noradrenalinreaktion nach mehrmonatiger Persantinfütterung mit den entsprechenden Meßwerten einer nicht persantinbehandelten Kontrollgruppe verglichen. MEESMANN u.Mitarb. (1964), die an nicht vorgeschädigten Tieren arbeiteten, sahen keinen Unterschied in der Ruhedurchblutung der beiden Gruppen, während im Injektionspräparat des Myocards sich bei der Persantingruppe erheblich mehr Gefäße darstellen ließen. NEUHAUS u.Mitarb. (1963) hatten bei ihren Tieren zunächst eine Stenose des Ramus descendens der linken Koronararterie erzeugt. Sie sahen später sowohl bei der Ruhedurchblutung als auch bei der Noradrenalinreaktion bei der mit Persantin vorbehandelten Gruppe signifikant höhere Werte als bei der Kontrollgruppe.

c) Blutspiegeluntersuchungen

Blutspiegeluntersuchungen für Persantin liegen bei oraler Applikation nur vom Menschen, bei intravenöser Zuführung auch vom Hund vor (LEIMGARDT 1959; BEISENHERZ u.Mitarb. 1960). Beim Menschen war 30 min nach 50 mg Persantin oral die Substanz im Blut schon nachweisbar, erreichte 90 min nach Einnahme ein Maximum von knapp $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ und fiel dann in ihrer Konzentration rasch wieder ab; 4 Std. nach Applikation waren nur noch Spuren feststellbar (LEIMGARDT 1959). BEISENHERZ u.Mitarb.(1960) fanden bei gleicher Versuchsanordnung das Maximum 60 min nach Persantingabe. Nach 20 mg i.v. sahen die gleichen Untersucher am Menschen eine initiale Konzentration von 3 bzw. $3,5\text{ }\mu\text{g/ml}$ mit einer Halbwertszeit von 24,6 min. Beim Hund führten 10 mg/kg i.v. nach 2 min zu einer Konzentration von $11\text{ }\mu\text{g}$ Persantin pro ml Serum plus 1,5 bis $2\text{ }\mu\text{g}$ des Glucuronids.

In chronischen Versuchen am Menschen mit 3 mal 25 mg Persantin/Tag lagen die täglich 90 min nach der letzten Gabe bestimmten Blutspiegel in der gleichen Größenordnung wie nach einer einmaligen Einnahme von 50 mg, knapp unter $1\text{ }\mu\text{g/ml}$ (BEISENHERZ u.Mitarb. 1960). LEIMGARDT (1959) sah 90 min nach der letzten Dosis einer 30-tägigen Einnehmepériode ebenfalls Werte wie nach einer einmaligen Einnahme von 25 mg. Die oben mitgeteilten Ergebnisse sprechen gegen eine Kumulation von Persantin.

Aus den Untersuchungen der Autoren geht ferner hervor, daß Persantin zum großen Teil im Magen resorbiert wird, dann an einem enterohepatischen Kreislauf teilnimmt und ganz überwiegend mit den Faeces ausgeschieden wird. Die Nierenausscheidung ist minimal.

Blutspiegeluntersuchungen am Menschen mit Amplivix (VAN VAERENBERGH u.Mitarb. 1960) weisen darauf hin, daß es bei protrahierter Einnahme der üblichen Initialdosis von 6 mal 100 mg zu einer gewissen Kumulation kommt. Nach etwa 2 Tagen wird ein plateauförmiger Verlauf der Blutspiegelwerte erreicht mit Konzentrationen zwischen 4 - 6 $\mu\text{g/ml}$. Nach Verdoppelung der Dosen wird der Mittelwert der Konzentration nur wenig erhöht, es kommt aber zu kurzdauernden Konzentrationsspitzen bis 12 $\mu\text{g/ml}$. Nach Absetzen der Amplivixzufuhr fällt der Blutspiegel innerhalb weniger Tage ab. Nach 150 mg Amplivix intravenös wurde beim Menschen eine Plasmakonzentration von über 25 $\mu\text{g/ml}$ erreicht mit einer Halbwertszeit von 25 - 30 min. Blutspiegelwerte nach einmaliger oraler Zufuhr sind nicht mitgeteilt.

Die Ausscheidung erfolgt zum größten Teil mit den Faeces, nur zu einem geringen Teil durch die Nieren.

VAN VAERENBERGH u.Mitarb. (1960) weisen darauf hin, daß nach ihren Untersuchungen das stark jodhaltige Amplivixmolekül sehr stabil sei und daß die Schilddrüsenfunktion nicht beeinflußt würde.

Blutspiegeluntersuchungen über Trimanyl sind mir nicht bekannt.

D. Methode

a) Durchblutungsmessung

1) Meßprinzip

Das Prinzip der Durchblutungsmessung mit geheizten Thermo-
elementen wurde von GIBBS (1933) angegeben und findet seit
der Modifikation durch HENSEL (1953/54) mit Entwicklung
einer brauchbaren Wärmeleitsonde in immer steigendem Ausmaß
Verwendung in der Messung der Myocarddurchblutung.

Von den beiden ins Gewebe eingeführten Lötstellen eines
Thermoelements wird die eine über eine Heizwicklung durch
einen konstanten Gleich- oder Wechselstrom auf eine Über-
temperatur gegenüber dem umgebenden Gewebe und damit auch
der anderen Lötstelle von 2 - 4 °C gebracht. Der Wärmeab-
transport von der geheizten Lötstelle ist abhängig von der
Übertemperatur ϑ der geheizten Lötstelle, von einer Kon-
stanten k, die für jede Sonde experimentell bestimmt wird,
und von der Wärmetransportzahl λ des umgebenden Mediums.
Die Wärmetransportzahl ist im Falle eines lebenden Gewebes
vor allem von der Wärmekonvektion durch den Blutstrom be-
stimmt. Sie ändert sich deshalb entsprechend der Blutströmung
und stellt ein relatives Durchblutungsmaß dar. (HENSEL 1953,
1962 und GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT 1963).

Die Wärmetransportzahl λ ist bestimmt durch die Gleichung
$$\lambda = \frac{k \cdot I^2}{\vartheta},$$
wobei I die Heizstromstärke in Amp., ϑ
die Temperaturdifferenz der beiden Lötstellen des Thermo-
elements in °C und k die Sondenkonstante bedeutet. Die
Wärmetransportzahl hat die Dimension $\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$.

Die Sonderkonstante k wird in einem Medium bekannter Wärmeleitfähigkeit bestimmt; wir verwenden dazu 10%ige Gelatine mit der Wärmeleitzahl $12,5 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$.

Im Falle eines homogenen, nicht durchströmten Mediums ist der Wärmetransport nur durch Wärmeleitung bedingt (Einzelheiten zum Meßprinzip s. GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT 1963).

Die praktische Durchführung der Messung erfolgt in der Weise, daß die Temperaturdifferenz Δ zwischen den beiden Lötstellen des Thermoelements mit einem Fluvographen der Fa. Hartmann & Braun, Frankfurt/Main, fortlaufend registriert wird. Wegen der hohen Zeitkonstante der Meßanordnung ergibt sich ein Mittelwert über die durch die Herzaktion bedingten periodischen Schwankungen der Koronardurchblutung während Systole und Diastole.

Quantitative Durchblutungsmessungen in $\text{ml/g} \cdot \text{min}$ können nur dann erfolgen, wenn es möglich ist, die in situ gemessenen Wärmetransportzahlen mit einer Methode zu eichen, die absolute Durchblutungsmeßwerte ergibt (BILL 1962).

Eine derartige Eichung ist mit einer von INGVAR u. LASSEN (1962) entwickelten Methode, die für die Myocarddurchblutungsmessung von JOHANNSON u. Mitarb. (1965) und von BETZ, HENSEL u. DU MESNIL DE ROCHEMONT (1965) eingesetzt wurde, möglich. Es hat sich dabei gezeigt, daß die Beziehung von lokaler Durchblutung in $\text{ml/g} \cdot \text{min}$ zur Wärmetransportzahl nur selten linear war. In Abhängigkeit von der jeweiligen Sondenlage waren die Kurven, die die Beziehung zwischen Wärmetransportzahl und Durchstrom wiedergaben, mehr oder weniger stark

gekrümmt. In der Nähe großer Gefäße ändert sich die Wärmetransportzahl weniger stark als die Durchblutung. In einem großen Bereich linear verlaufende Wärmetransportzahl-Durchströmungskurven weisen auf die Erfassung der terminalen Strombahn hin (GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT 1963).

Für viele Fragestellungen, zu denen auch die in dieser Arbeit behandelte gehört, sind Messungen in absoluten Durchblutungswerten nicht erforderlich.

Störende Einwirkungen auf die Sondenreaktion können dadurch eintreten, daß bei zu ventrikelnaher oder zu oberflächlicher Implantation der Sonden das Ventrikelblut oder die Lungen Einfluß auf den Wärmetransport von der geheizten Lötstelle erhalten.

2) Eigene Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an 30 Katzen im Gewicht von 1,8 bis 4 kg durchgeführt.

Als Meßelemente dienten flexible, von einem 0,85 mm starken Plastikschauch überzogene Wärmeleitsonden von etwa 32 cm Länge, die in zwei Ausführungen verwendet wurden.

Bei der ersten Ausführung befand sich die geheizte Lötstelle eines Kupfer-Konstantan-Thermoelementes aus 0,1 mm starken Drähten in der Sondenspitze am Schlauchende, 9 mm entfernt davon schaftwärts die Gegenlötstelle. Die Heizung der einen Lötstelle erfolgte über eine 1 mm lange Heizwicklung aus 0,02 mm starkem Konstantandraht mit einem

Widerstand von 40Ω , die über die lackisolierten Drähte des Thermoelements gelegt war. Die Zuführungsdrähte zur Heizwicklung, die an der Vergleichslötstelle vorbeiführten, bestanden aus 0,1 mm starkem Kupferdraht. Durch das günstige Widerstandsverhältnis zwischen Konstantanheizwicklung und Kupferzuführung wurde die Gefahr einer Mitheizung der Vergleichslötstelle durch die Heizleitung praktisch ausgeschlossen. Meß- und Heizleitung endeten mit Mikrobuchsen in einem Kunststoffsockel, über den der Anschluß der Meßleitung an das Registriergerät und der Heizleitung an eine Gleichstromquelle erfolgen konnte.

Bei der zweiten Ausführung war jede der beiden Lötstellen eines Thermoelements durch einen eigenen Plastikschauch geführt und an dessen Ende in die Bohrung eines länglichen Goldkörpers von 1,2 mm Außendurchmesser eingelassen und darin mit Araldit fixiert. Die Zuführungsdrähte endeten wie bei der ersten Form in einem gemeinsamen Kunststoffsockel (Abb.1)

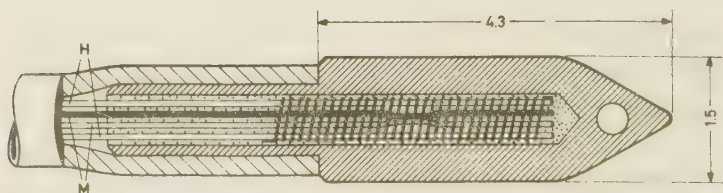


Abb.1

Sondenspitze einer Doppelsonde. In der Bohrung des Goldkörpers eine Lötstelle des Thermoelements mit der umgebenden Heizwicklung. (Nach HENSEL u.Mitarb. 1964).

(Die auf der Zeichnung angegebene Größe des Goldkörpers mit 1,5 mm Außendurchmesser war für Hunde bestimmt.)

Durch diese Anordnung sollten die Wärmeübergangsbedingungen verbessert werden. Außerdem war bei diesem Sondentyp jede der beiden Lötstellen mit einer Heizwicklung versehen. Der Vorteil der Doppel-Sonden war, daß durch entsprechende Position der Sondenspitzen und alternierendes Aufheizen in zwei verschiedenen Regionen des Myocaräs gemessen werden konnte; außerdem war eine Mitheizung der Vergleichslötstelle weitestgehend ausgeschlossen. (HENSEL u.Mitarb. 1964).

3) Operationstechnik

Die Implantation der Sonden erfolgte in Nembutal^(R)+)- oder Nembutal-Lachgas-Narkose; zur Relaxation der Muskulatur erhielten die Tiere Succinyl-Asta^(R) ++).

Nach Intubation wurde der Thorax im 6. oder 7. ICR links eröffnet; die Sondenspitzen wurden mit einer Kornzange vom Kopf aus, wo der Kunststoffsockel mit den Mikrobuchsen auf der Kalotte verschraubt wurde, subkutan bis zur Thorakotomiestelle gezogen. Nach Eröffnen des Herzbeutels führten wir die mit Katgutt an eine flach gebogene Nadel angefädelten Sondenspitzen tangential in die Wand des linken Ventrikels ein. Durch Verknoten des Katgutfadens auf der Oberfläche wurde eine zusätzliche Fixierung erreicht. Die Meßelemente lagen parallel zum Ramus descendens der linken Kranzarterie mehrere mm davon entfernt etwa in der Mitte zwischen Kranzfurche und Herzspitze. Bei Doppelsonden lag der 2. Sondenkopf weiter lateral in der Wand des linken Ventrikels. Bei der Implantation kam es darauf an, die Sondenspitzen möglichst in die mittleren Schichten der Ventrikelwand zu

+) Hersteller: Abbott GMBH, Frankfurt/M.

++) Hersteller: Asta-Werke AG, Brackwede

bringen, um störende Einflüsse des Ventrikelblutes oder der Lunge zu vermeiden.

Beim Schließen der Operationswunde wurde darauf geachtet, daß die Sonden in ihrem intrathorakalen Verlauf genügend Bewegungsfreiheit hatten, damit es bei der Herzaktion nicht zu Zerrungen mit Lageveränderungen der Sondenspitzen kam. Das gelang meist; nur in wenigen Fällen lockerten sich später die Sondenspitzen oder rutschten in zwei Versuchen ganz aus ihrem Lager heraus. In den meisten Fällen zeigte sich bei der späteren Sektion, daß die Meßelemente fest im Myocard fixiert waren; mikroskopisch sah man das Sondenlager ausgekleidet von einer Bindegewebsschicht von etwa 300 μ Dicke.

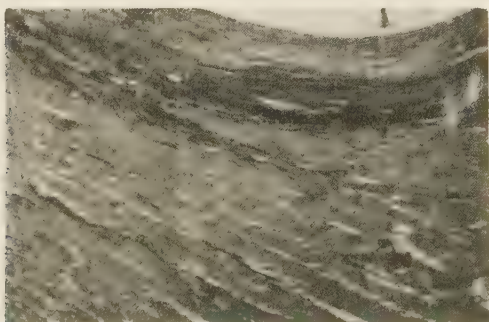


Abb.2

Histologisches Bild des Sondenlagers im Myokard. Um die Sondenspitze eine scharf abgegrenzte Zone, die vorwiegend aus Bindegewebe besteht. (van Gieson-Färbung).

Die Tiere erholten sich nach der Operation meist rasch und nahmen oft schon am ersten Tag spontan Nahrung auf. Bei regelmäßiger Anwendung von Antibiotica wurden postoperative In-

fektionen nicht gesehen. Um den Kunststoffsockel auf der Schädelkalotte, der durch die Haut ragte, bestand meist ein geringer, nichtleitender entzündlicher Reizzustand.

4) Aufbau der Versuche

Zur Messung wurden die Tiere in einen 60 · 60 · 45 cm großen teilverglasten Kasten verbracht, in dem sie genügend Bewegungsfreiheit hatten und ihr Futter erhielten, und an den sie sich sehr schnell gewöhnten. Die Messungen wurden meist von morgens 8 Uhr über 10 - 12 Stunden durchgeführt, in einer Reihe von Fällen auch über 24 Stunden ausgedehnt. Bei Anwendung der vasoaktiven Substanzen wurden diese nach einer Vorperiode gegen 11 Uhr in etwas Fleisch verfüttert, nach Möglichkeit nüchtern. Die Tiere zeigten in ihrem Verhalten erhebliche Unterschiede. Manche reagierten auf jede Veränderung in ihrer Umgebung, andere nahmen kaum von ihrer Umgebung Notiz. Letztere erwiesen sich für die Messungen als besonders brauchbar; bei ihnen war es leicht, Überlagerungen der Medikamentreaktion der Myocarddurchblutung durch emotionell bedingte oder durch körperliche Bewegung verursachte Reaktionen zu vermeiden. Bei den länger dauernden, medikamentös bedingten Durchblutungsänderungen wurden die in kürzeren Abständen gewonnenen Meßpunkte nur dann verwertet, wenn die Tiere ruhig lagen oder schliefen. Bei Messungen in einem ruhigen, reizarmen Raum war es unter diesen Bedingungen nicht schwierig, genügend Meßpunkte zu erhalten. Etwaige Störungen durch Bewegung oder Emotion wurden auf dem Registrierstreifen vermerkt. Die anfangs vorgesehene palpatorische Zählung der Pulsfrequenz mußte unterbleiben, da die Tiere dadurch zu stark irritiert wurden.

Wenn man die obigen Voraussetzungen beachtet, erhält man beim gleichen Tier für die Ruhedurchblutung oder auch bei genau definierten Reizen, wie etwa Sauerstoffmangel bestimmter Konzentration, gut reproduzierbare Werte für die Myocarddurchblutung.

Die Sondenreaktion bei einem Sauerstoffmangel von 8 - 11 % O_2 in N_2 diente auch als Anhalt für die Empfindlichkeit der Sonde; jedes Tier wurde dieser Belastung z.T. wiederholt ausgesetzt.

Eichungen der einzelnen Sonden in situ zur Erlangung quantitativer Ergebnisse wurden nicht vorgenommen, da die Versuche stets solange durchgeführt wurden, wie die Meßelemente funktionsfähig waren.

Blutdruckmessungen hätten störende Eingriffe an den Tieren erfordert und wären bei den frei beweglichen Tieren schwierig gewesen; sie wurden deshalb unterlassen.

b) Sauerstoffverbrauchsmessungen

Für die Sauerstoffverbrauchsmessungen verwendeten wir ein Grundumsatzgerät der Firma Hartmann & Braur, Frankfurt/M., bei dem der Unterschied in der Wärmeleitfähigkeit der Atemgase zu ihrer Bestimmung benutzt wird.

Das Meßprinzip geht von folgender Vorstellung aus. Die Temperatur, die ein in einem Gas gespannter und von einem konstanten Strom durchflossener Edelmetalldraht annimmt, ist

abhängig von der Wärmeleitfähigkeit des umgebenden Gases. Die Temperatur des Drahtes bestimmt aber seinen elektrischen Widerstand, der mit einer Wheatstone'schen Brückenschaltung gemessen werden kann. Aus diesen Widerstandsmessungen können deshalb Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des den Draht umgebenden Gases gezogen werden.

Für die praktische Durchführung der Untersuchungen wurde die von BETZ u. Mitarb. (1960) angegebene Meßanordnung herangezogen. Die Tiere befanden sich in einem $25 \cdot 37 \cdot 17,5$ cm großen Plexiglaskasten, der von einer Pumpe mit ca 2 l Luft/min durchströmt wurde. Im Ausstrom wurde mit dem Grundumsatzgerät von Hertmann & Braun das O_2 -Defizit gemessen. Daraus konnte der Sauerstoffverbrauch des Tieres pro kg und min berechnet werden. Wir dehnten die Messung stets über 1 Stunde aus bei fortlaufender Registrierung der Meßwerte. Zur Berechnung nahmen wir den bei völliger körperlicher Ruhe festgestellten Mindestwert an.

E. Ergebnisse

a) Myocarddurchblutung

1) Spontane Myocarddurchblutung im Tagesverlauf

Ehe bei den einzelnen Versuchstieren mit der Anwendung der koronaraktiven Substanzen begonnen wurde, führten wir ganztägige Registrierungen ohne medikamentöse Beeinflussung durch.

In den Tageskurven sind die Änderungen der Wärmetransportzahl im Tagesverlauf gegenüber einer Vorperiode zwischen 8 und 11 Uhr dargestellt. In einer Gruppe von Versuchen (Abb. 3 unten) wurden nur Meßwerte verwendet, die bei völliger körperlicher Ruhe der Tiere im Liegen gewonnen wurden, die Messungen an der anderen Versuchsgruppe (Abb. 6 unten) sind bei spontaner Aktivität über fast 24 Stunden durchgeführt.

2) Reaktionen der Myocarddurchblutung bei morgendlicher Fütterung einer Einzeldosis eines Koronardilatators

Persantin

Nach Fütterung von Persantin steigt die Myocarddurchblutung gewöhnlich schon in der ersten Stunde deutlich an, jedoch mit unterschiedlicher Latenz (Abb. 3). Nur in 3 von 23 Versuchen lag das Durchblutungsniveau in der ersten Stunde nach Fütterung noch gering unter dem Ausgangsniveau. In der zweiten Stunde setzte sich der Anstieg in den meisten Fällen fort, nur ein Wert lag noch gering unter dem Ausgangswert vor Persantingabe. In der dritten Stunde nach Fütterung fielen in der Mehrzahl der Versuche die Meßwerte wieder stark ab,

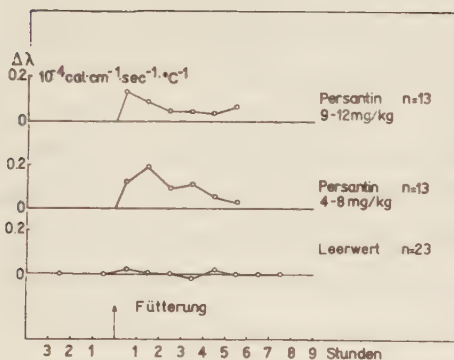


Abb. 3

Wirkung von Persantin oral auf die Myocarddurchblutung der Katze. Sammelkurven bei 2 verschiedenen Dosisbereichen und Spontankurve. Änderung der Wärmetransportzahl nach Fütterung der Substanz gegenüber einer Vorperiode zwischen 8 und 11 Uhr.

z.T. bis unter Ausgangsniveau; nur in wenigen Versuchen kam es auch jetzt noch zu einem weiteren Anstieg. Das waren Fälle mit besonders starker Reaktion oder wahrscheinlich verzögerter Resorption. Wie aus Tab. 1 hervorgeht, liegen auch in der vierten bis sechsten Stunde nach Fütterung die Mittelwerte noch über den entsprechenden Leerwerten; eine signifikante Steigerung ist bei der bestehenden Streuung jedoch nicht mehr feststellbar, sie besteht nur in der ersten und zweiten Stunde nach Persantingabe. Dabei sind die Dosen von 4-8 mg/kg etwas wirksamer als die höheren von 9-12 mg/kg, die jeweils zu einer Gruppe zusammengefaßt wurden.

Der maximale Durchblutungseffekt trat im Mittel 101 ± 75 min nach Fütterung ein und betrug bei der Dosierung 4 - 8 mg/kg Persantin $0,29 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Die Dauer der Durchblutungserhöhung erstreckt sich über 2-3 Std., der Verlauf ist angedeutet biphasisch.

Abb. 4 zeigt eine Kurve aus den Mittelwerten der Persantinreaktionen, die dadurch gewonnen wurde, daß der Beginn des Anstiegs der Koronardurchblutung als Bezugspunkt gewählt wurde. Auch bei dieser Darstellung wird Grad und Dauer der Steigerung deutlich.

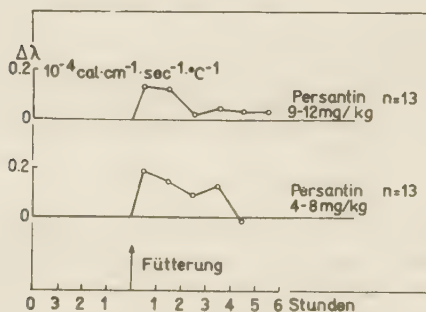


Abb. 4

Sammelkurven aus den Persantinreaktionen wie in Abb.5, jedoch ist hier als Bezugspunkt für die Zusammenordnung der Einzelregistrierungen nicht der Fütterungstermin, sondern der Zeitpunkt des Anstiegs der Myocarddurchblutung gewählt.

Nebenwirkungen wurden bei Persantin nicht beobachtet, lediglich ein Tier erbrach einmal nach einer hohen Testdosis von 17 mg/kg und ein zweites Mal nach 8 mg/kg.

Trimanyl

Trimanyl wurde in Dosen von 2-8 mg/kg verfüttert. In Abb. 5 sind die Versuche mit einer Dosierung von 2-4 mg/kg und die mit 5-8 mg/kg zusammengefaßt. Der durchblutungssteigernde Effekt ist nicht sehr ausgeprägt. Bei einem Teil der Versuche steigt die Myocarddurchblutung nach Fütterung nicht an oder fällt in einzelnen Fällen sogar etwas ab. Der Wirkungseintritt ist nicht sicher festzulegen. Im Mittel findet man aber bei der ersten Gruppe in der zweiten und dritten Stunde nach Fütterung eine geringe, signifikante Steigerung der Koronardurchblutung gegenüber den entsprechenden Werten ohne Medikament; in der zweiten Gruppe liegt nur ein Wert, in der vierten Stunde signifikant über dem entsprechenden Wert der Leerkurve.

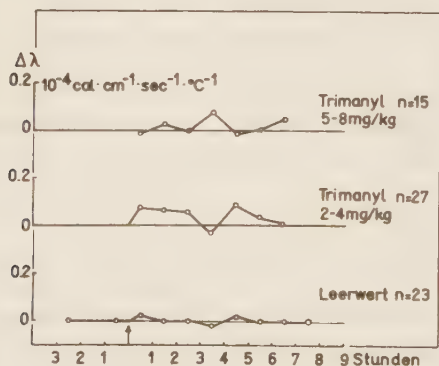


Abb. 5

Wirkung von Trimanyl auf die Myocarddurchblutung der Katze. Sammelkurven bei zwei verschiedenen Dosisbereichen und Spontankurve.

Da der Effekt dieser Substanz auf die Durchblutung nur gering ausgeprägt ist, ist die zeitliche Abgrenzung der Reaktion schwierig; sie kann aber bei der Dosierung 2-4 mg/kg mit etwa 2-3 Std. angegeben werden.

Im Verhalten der Tiere beobachtete man nach Trimanyl insofern eine Veränderung, als sie auffallend ruhig wurden und oft über Stunden schliefen. Wenn sie aufgeweckt wurden, erschienen sie völlig unauffällig, sie machten insbesondere keinen hinfalligen oder geschädigten Eindruck. Ein Überdauern dieser sedierenden Wirkung bei protrahierter Fütterung über mehrere Tage wurde nicht beobachtet.

Amplivix

Amplivix wurde in Dosen von 20-40 mg/kg verfüttert. Es bewirkte eine langdauernde Steigerung der Myocarddurchblutung. Der Effekt setzte in der ersten Stunde nach Fütterung ein, steigerte sich kontinuierlich und führte in der Mittelwertkurve zu einer Plateaubildung von der 10. bis 13. Stunde nach oraler Aufnahme der Substanz. Danach fällt die Kurve wieder ab. (Abb.6)

In Abb. 7 ist die Amplivixwirkung an mehreren Einzelversuchen bei einem Tier dargestellt. Die drei oberen Kurven zeigen Reaktionen unter Amplivix (30 mg/kg in einer Dosis morgens gegen 11 Uhr); die drei unteren Kurven sind nach Absetzen des Medikaments in den darauffolgenden Tagen gewonnen.

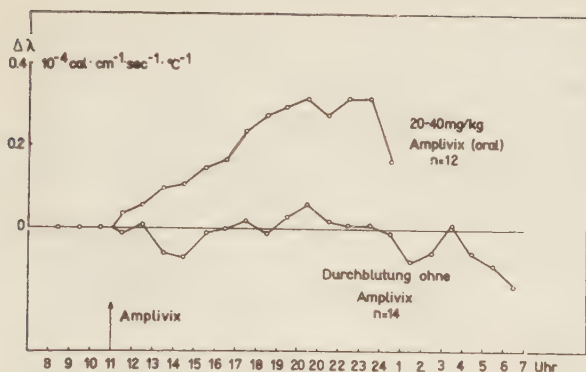


Abb. 6

Obere Kurve: Wirkung von Amplivix auf die Myocarddurchblutung der Katze; Sammelkurve aus 12 Einzelregistrierungen bei 20-40 mg/kg oral. Untere Kurve: Sammelkurve aus 14 Einzelregistrierungen ohne Amplivixgabe, die über 24 Stunden ausgedehnt wurden, bei spontaner Aktivität.

Tageskurven von C_{14} Position 1

Abb. 7

6 Einzelregistrierungen der Myocarddurchblutung bei einem Tier; obere drei Kurven unter Amplivix, untere nach Absetzen der Substanz. Die Meßwerte sind Mittelwerte aus mindestens halbstündlichen Registrierungen.

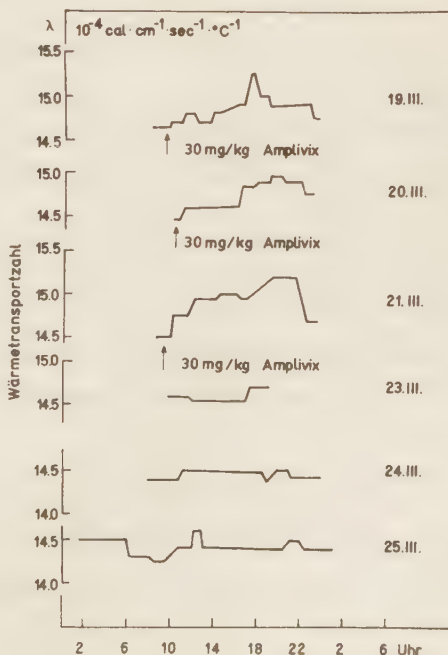
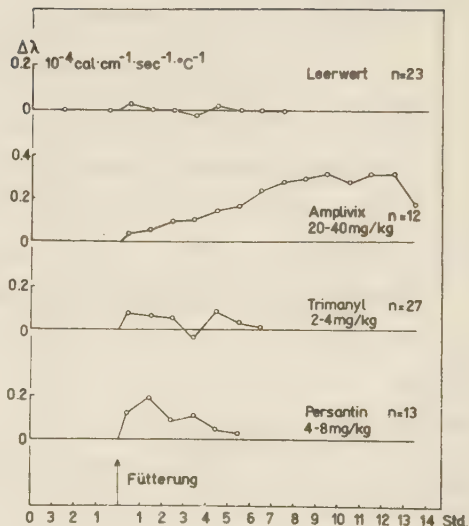


Abb. 8

Gegenüberstellung
der Wirkung der ver-
schiedenen Substanzen.

Die gemeinsame Dar-
stellung der Abb. 8
zeigt deutlich den
Unterschied im Ablauf
der Durchblutungsre-
aktionen bei den drei
verwendeten Koronar-
dilatoren.



3) Reaktionen der Myocarddurchblutung bei fortgesetzter Fütterung koronaraktiver Substanzen über mehrere Tage

Bei fortgesetzter Amplivixgabe wurde bis zur nächsten Fütterung am folgenden Morgen der Ausgangswert der Myocarddurchblutung oft nicht wieder erreicht. Dadurch kam es zu einer Erhöhung des gesamten Durchblutungsniveaus, auf das sich die während eines Tages ablaufenden Einzelreaktionen aufsetzten.

Die Abb. 9 zeigt diesen Effekt an einer Langzeitregistrierung bei einem Tier. Es sind die Höchst- und Tiefstwerte der Durchblutung an jedem Tag eingetragen. Man erkennt, daß bald nach

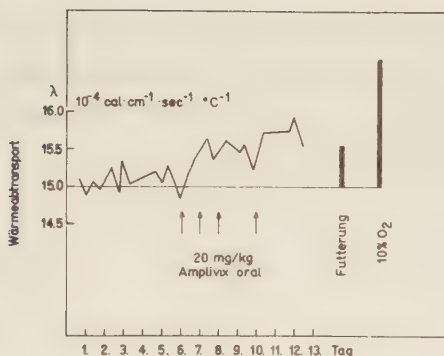


Abb. 9

Langzeitregistrierung bei einem Tier. Es sind die täglich gemessenen Höchst- und Tiefstwerte der Myocarddurchblutung aufgetragen.

Beginn der Amplivixfütterung (hier 20 mg/kg in einer Dosis täglich morgens) das Durchblutungsniveau um etwa $0,5 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ höher liegt als vor Beginn der Fütterungsperiode.

Das langsame Abklingen der Reaktion bei Beendigung einer Fütterungsperiode mit Amplivix ist aus der Abb. 7 ablesbar.

Bei Persantin und Trimanyl waren diese Wirkungen wiederholter Fütterungen nicht erkennbar.

4) Vergleich der Durchblutungsreaktionen nach oraler
Anwendung koronaraktiver Substanzen mit der Wirkung
von Sauerstoffmangel und Emotion

In Abb. 10 sind die maximalen Durchblutungswerte nach oraler Amplivix- und Persantinapplikation der Wirkung von Sauerstoffmangelatmung (8-11 % O₂ in N₂) und hastigem Trinken gegenübergestellt.

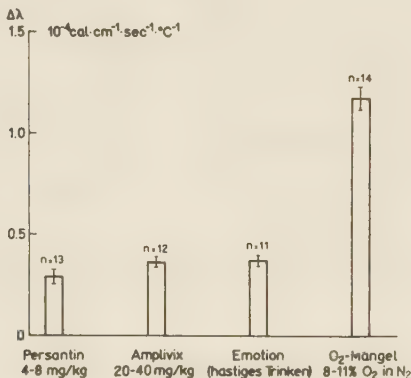


Abb. 10

Mittelwerte der maximalen Durchblutungsanstiege nach Persantin (4-8 mg/kg), Amplivix (20-40 mg/kg) und bei Sauerstoffmangel (11-8 % O₂ in N₂) und hastigem Trinken mit mittlerem Fehler der Mittelwerte.

Bei den Hypoxieversuchen wurden die Tiere ängstlich und unruhig und steigerten die Atemfrequenz, ausgeprägte motorische Unruhe mit Kratzen am Glasfenster des Kastens trat jedoch erst bei noch stärkerer Verminderung der Sauerstoffkonzentration auf. Bei den hier verwendeten Messungen bewegten sich die Tiere nicht wesentlich.

b) Sauerstoffverbrauchsmessungen

Bei fortgesetzter Verfütterung von Amplivix in der Dosierung 20-40 mg/kg kam es bei der Mehrzahl der Tiere zu auffälligen Verhaltensänderungen. Sie wurden apathisch, suchten kühle Stellen des Fußbodens auf und legten sich nieder, einzelne Tiere fingen auch an zu hecheln. Diese Erscheinungen wurden bei einzelnen Katzen so stark, daß die Amplivixzufuhr ausgesetzt werden mußte. Danach klangen diese Symptome stets rasch ab. Andere Tiere reagierten weniger intensiv, so daß die Substanz über längere Zeit gegeben werden konnte.

Bei Messungen des Sauerstoffverbrauchs des Ganztiers sah man in allen Fällen eine Steigerung in individuell verschiedenen starkem Ausmaß, die schon nach der ersten Applikation einsetzte.

Die Abb. 11 zeigt an 4 Katzen bei täglichen Messungen die Höhe des Sauerstoffverbrauchs vor, während und nach einer kurzen Fütterungsperiode von Amplivix.

Die Dosisabhängigkeit dieser Stoffwechselwirkung zeigt Abb.12 an einem Tier. In diesem Versuch wurden zunächst 20 mg/kg gegeben, später 30 mg/kg mit entsprechend stärkerem Effekt.

Eine Zusammenstellung aller Sauerstoffverbrauchsmessungen bringt Tab. 5 .

Obwohl die Meßwerte unter gleichen Bedingungen und bei völliger längerer körperlicher Ruhe gewonnen wurden, fanden

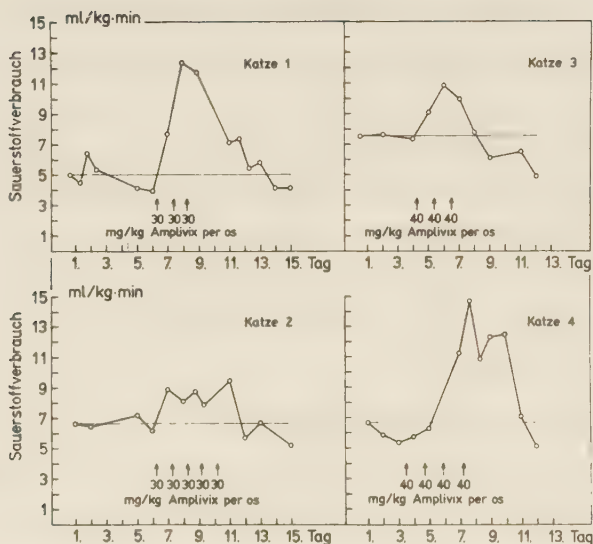


Abb. 11

Sauerstoffverbrauch bei 4 Katzen im Verlauf einer oralen Amplivixanwendung.

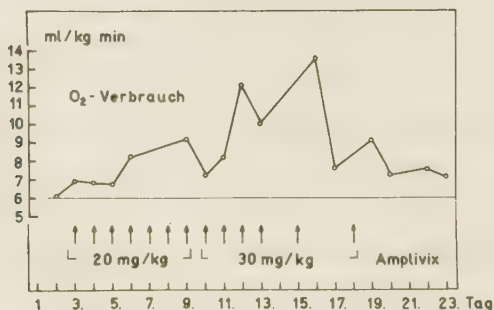


Abb.12

Sauerstoffverbrauch einer Katze bei verschiedener Amplivix-dosierung.

sich bei den einzelnen Tieren schon vor Beginn der Amplivix-fütterung Unterschiede des Sauerstoffverbrauchs bis zu 3,4 ml/kg/min. Die Tiere mit den niedrigsten Ausgangswerten weisen unter Amplivix die stärkste Steigerung des Sauerstoffverbrauchs auf.

F. Diskussion

Alle drei untersuchten Koronardilatatoren steigern bei oraler Applikation in den verwendeten Dosierungen die Myocarddurchblutung der Katze.

Die Dosierung war schwierig, da Durchblutungsmessungen bei oraler Anwendung der Substanzen nicht bekannt sind und da auch für die Katze keine Angaben über Resorption oder Blutspiegeluntersuchungen vorlagen. Die Dosen wurden höher gewählt, als für die therapeutische Anwendung am Menschen angegeben, um ausgeprägte, nach Möglichkeit für die jeweilige Substanz maximale Durchblutungserhöhungen zu erreichen. Dagegen sollten ungünstige Nebenwirkungen vermieden werden. Als Anhaltspunkt dienten einzelne orientierende eigene Testversuche sowie Angaben aus der Literatur, Die höchsten, in der Literatur angegebenen, intravenösen Dosen, die bei Katzen und anderen Tierspezies noch zu Myocarddurchblutungssteigerungen geführt hatten, wählten wir als untere Grenze für die orale Dosierung, von der Voraussetzung ausgehend, daß nur ein Teil der zugeführten Substanz resorbiert wird.

P e r s a n t i n wurde in früheren Untersuchungen an Katze und Hund meist in einer Dosierung von 0,2 - 0,4 mg/kg intra-

venös gegeben (DÖRNER u. WICK 1960; BETZ, BRAASCH u. HENSEL 1961; BRETSCHNEIDER 1961; BETZ u. BENZING 1963; LANGE 1963), aber auch bei Steigerung der Dosis auf 1 - 3 mg/kg i.v. wurden noch Durchblutungssteigerungen beobachtet (GRABNER u. Mitarb. 1959; DÖRNER u. WICK 1960; KIESE, LANGE u. RESAG 1960; LANGE 1963). Zur Unterstützung der Kollateralgefäßbildung im Myocard hatten NEUHAUS u. Mitarb. (1963) 11,5 Monate lang 8,6 mg/kg Persantin täglich an Hunde verfüttert.

Von diesen Angaben ausgehend, wurden in unseren Untersuchungen Dosen von 4 - 12 mg/kg verwendet.

Die Durchblutungsreaktionen streuten stark. Bei Zusammenfassung der Versuche in zwei Gruppen, a) mit 4 - 8 mg/kg, b) mit 9 - 12 mg/kg, zeigte sich aber, daß bei der Gruppe mit der niedrigeren Dosierung eine stärkere Durchblutungssteigerung auftrat als bei der Gruppe mit höherer Dosierung.

Bei Trimanyl hatten SCHMAHL u. BETZ (1964) an der narkotisierten Katze mit 3,2 mg/kg i.v. die stärkste Wirkung auf die Koronardurchblutung auslösen können, obwohl dabei schon eine Blutdrucksenkung auftrat. Der Dosisbereich von 2 - 4 mg/kg erwies sich auch in den Wachversuchen bei oraler Anwendung am wirksamsten, während bei Dosen von 5 - 8 mg/kg die Durchblutungssteigerung wieder geringer war.

Bei Persantin und Trimanyl wurde wegen der geringeren Wirkung höherer Dosen von weiteren Dosissteigerungen abgesehen. Die Frage nach der Ursache der geringeren Wirksamkeit höherer Dosen ist schwer zu beantworten. Eine blutdruckpassive Reaktion ist möglich, sie kann aber weder bewiesen noch ausge-

geschlossen werden, da ich den Blutdruck nicht mitregistrieren konnte. Bei Trimanyl könnte darüberhinaus die deutliche sedierende Wirkung eine Rolle spielen.

Am narkotisierten Hund gaben CHARLIER (1960) 5 mg/kg Amplivix intravenös und LANGE (1963) 4 - 13 mg/kg, wobei 10 mg/kg i.v. neben einer beträchtlichen Vermehrung des Koronarstromvolumens auch eine geringe Blutdrucksteigerung bewirkte. Bei Blutspiegeluntersuchungen am Menschen wurden 1,2 g täglich über 10 Tage ohne Nebenwirkungen vertragen (VAN VAERENBERGH u. Mitarb. 1960).

Die hier verwendeten Dosierungen von 20 - 40 mg/kg oral schienen deshalb durchaus gerechtfertigt, um möglichst ausgiebige Durchblutungsreaktionen zu erreichen.

Vergleich der Wirkungen

Wenn man unter diesen Voraussetzungen die myocarddurchblutungssteigernde Wirkung der drei untersuchten Substanzen miteinander vergleicht, so erscheinen die Effekte von Persantin und vor allem von Amplivix eindeutiger und ausgeprägter als die von Trimanyl, das im Mittel bei den verwendeten Dosierungen zwar eine signifikante Zunahme der Koronardurchblutung hervorruft, im Einzelfall jedoch weniger zuverlässig wirksam erscheint. DÖRNER u. WICK (1960) kamen auch bei intravenöser Anwendung von Trimanyl an wachen und narkotisierten Hunden bezüglich seiner Wirkung auf die Myocarddurchblutung zu einem ähnlichen Ergebnis.

Auffällig ist der Unterschied im zeitlichen Ablauf der Durchblutungsreaktion bei Persantin und Trimanyl einerseits

und Amplivix andererseits. Während bei Persantin und Trimanyl, bald nach der Fütterung beginnend, innerhalb weniger Stunden eine vorübergehende Steigerung der Koronardurchblutung mit Rückkehr zum Ausgangswert abläuft, führt Amplivix nach einer einzigen Dosis zu einer langdauernden Zunahme der Durchblutung über viele Stunden, bei der nach 24 Stunden das Ausgangsniveau oft noch nicht wieder erreicht ist, so daß bei Fortsetzung der Fütterung mit nur einer Dosis täglich die Myocarddurchblutung permanent erhöht bleibt. Bei der Einzelreaktion wird das Maximum 5 und mehr Stunden später erreicht als nach Persantin.

Die Steigerung der Myocarddurchblutung nach Amplivix übertrifft die Reaktionen nach den anderen beiden Substanzen nicht nur in der Dauer, sondern auch in der Höhe (Abb. 8).

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine Gegenüberstellung unserer Befunde über die Koronardurchblutung mit den Blutspiegeluntersuchungen, die für Persantin und Amplivix am Menschen durchgeführt wurden (LEIMGARDT 1959; BEISENHERZ u.Mitarb.1960; VAN VAERENBERGH u.Mitarb.1960).

Nach einer Einzeldosis Persantin fanden LEIMGARDT (1959) das Maximum der Serumkonzentration 90 min, BEISENHERZ u. Mitarb. (1960) 60 min nach oraler Einnahme; die Durchblutungsregistrierung an der Katze zeigte den höchsten Wert im Mittel nach 101 min. Nach Überschreiten des Maximum fallen sowohl die am Menschen bestimmten Blutspiegel als auch die Durchblutungswerte an der Katze bald wieder ab. Die Entsprechung in beiden Abläufen ist trotz der verschiedenen Versuchsobjekte sehr deutlich.

Bei Amplivix sind Blutspiegelwerte nach einer Einzeldosis nicht mitgeteilt, so daß ein Vergleich mit Einzeldurchblutungsregistrierungen nicht möglich ist. Bei fortgesetzter Einnahme der therapeutischen Dosis in sechs über den Tag verteilten Portionen steigt die Serumkonzentration innerhalb zwei Tagen an und nimmt dann einen plateauförmigen Verlauf innerhalb eines bestimmten Konzentrationsbereiches. (VAN VAERENBERGH u.Mitarb.1960). Dieses Verhalten zeigt große Ähnlichkeit mit unserer Langzeitdurchblutungsregistrierung der Abb. 9 , obwohl dabei die tägliche Amplivix-dosis in einer Portion morgens gegeben wurde.

Die durch tägliche Sauerstoffverbrauchsmessungen am Ganz-tier unter Amplivix gewonnenen Kurven der Abb. 11 haben ebenfalls Ähnlichkeit mit den Blutspiegelkurven von VAN VAERENBERGH (1960), besonders was Eintritt und Abklingen der Wirkung betrifft.

Es muß angenommen werden, daß die Myocarddurchblutungsanstiege nach Amplivix durch diese Sauerstoffverbrauchssteigerungen mitbedingt sind, und es ist möglich, daß vor allem die hier und auch anderweitig festgestellte lange Dauer der Durchblutungsreaktionen darauf zurückzuführen ist. Die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs kann in dem beobachteten erheblichen Umfang nicht allein durch eine unökonomische Arbeitsweise des Herzens oder eine Vermehrung der Herzarbeit als Folge einer etwaigen haemodynamischen Nebenwirkung des Amplivix bedingt sein. Eine solche Zunahme der Herzarbeit unter Amplivix wurde auch von LANGE (1963) ausgeschlossen. Man muß deshalb vielmehr an eine direkte Stoffwechselwirkung denken.

Eine Steigerung des O_2 -Verbrauchs des Ganztiers unter Amplivix i.v. hatte auch BETZ schon im Akutversuch an der narkotisierten Katze gesehen (BETZ, unveröffentlicht). In die gleiche Richtung weisen Befunde von NIESEL u. BETZ (persönliche Mitteilung), die bei der narkotisierten Katze unter Amplivix i.v. trotz Zunahme der Koronardurchblutung eine starke Abnahme der Sauerstoffsättigung auf dem Myocard mit dem Rapid-Spektrometer (LÜBBERS u. NIESEL) feststellten, während sie unter Persantin Sättigungserhöhungen oder gleichbleibende Sättigungswerte sahen, in Übereinstimmung mit Untersuchungen von BRETSCHNEIDER u. Mitarb. (1959); LOCHNER u. NASSERI (1960) u.a., die nach Persantin beträchtliche Zunahmen der Sauerstoffsättigung des Koronarvenenblutes messen konnten.

Direkte Messungen des Sauerstoffverbrauchs des Herzens in situ unter gleichzeitiger Kontrolle aller notwendigen haemodynamischer Größen liegen unseres Wissens von Amplivix sonst nicht vor.

MICHEL (1964) fand zwar eine Verstärkung des Abbaus der energiereichen Phosphate. Eine typische Entkopplung liegt nach seinen Angaben jedoch nicht vor.

Beim Vergleich der maximalen Durchblutungsänderungen nach Verfütterung der koronaraktiven Substanzen mit den Durchblutungsänderungen während Sauerstoffmangel von 11 - 8 % O_2 in der Atemluft waren die Durchblutungsanstiege bei O_2 -Mangel erheblich stärker. Auch die Reaktion bei mäßiger

körperlicher und emotioneller Belastung, wie bei gierigem Trinken, erscheint im Verhältnis zur Medikamentreaktion stark (Abb. 10), wenn man voraussetzt, daß die verwendete Dosierung der Substanzen optimal war.

Diese Befunde stehen in einem gewissen Gegensatz zu denen, die BRETSCHNEIDER u. Mitarb. (1959) erhoben. Sie fanden, daß mit 0,2 mg/kg Persantin i.v. am narkotisierten Hund eine stärkere Koronardurchblutungszunahme erreicht werden könnte als mit einem O_2 -Mangel von 6% O_2 in N_2 . Die Durchblutungssteigerung nach Persantin betrug in ihren Versuchen bei günstiger haemodynamischer Ausgangslage des Versuchstiers 300 - 400 % des Ausgangswertes. Derartig starke Reaktionen nach Persantin wurden jedoch nicht von allen Untersuchern erreicht. So kam LANGE (1963) unter Verwendung der Wärmeleitsonde am narkotisierten Hund auf eine Durchblutungssteigerung von 24% bei intravenöser Injektion von 0,1 - 0,4 mg/kg, und auf 66% bei i.v.-Infusion von 0,04 mg/kg/min. KADATZ (1959) berichtet über eine Zunahme von 113% bei intracoronarer Infusion der Substanz.

Die Ursache für das Zurückbleiben der maximalen Medikamentreaktionen hinter der Sauerstoffmangelreaktion in unseren Untersuchungen -im Gegensatz zu den Befunden von BRETSCHNEIDER u. Mitarb. (1959)- könnte in einem langsameren Anstieg der Blutwerte bei oraler Applikation der Substanzen zu suchen sein. Außerdem muß aber angenommen werden, daß der Sauerstoffmangel beim wachen Tier infolge seiner emotionellen Nebenwirkung stärkere Reaktionen auslöst als beim narkotisierten und daß auch die Medikamentreaktion durch die Narkose beeinflusst sein könnte. Schließlich zeigten Versuche

am Hund (DU MESNIL DE ROCHEMONT, unveröffentlicht), daß auch Unterschiede in der Tierspezies eine Rolle spielen können. Auf die Möglichkeit einer gewissen Beeinflussung der Wärmetransportzahl durch das Ventrikelblut und die Lunge wurde im methodischen Teil bereits hingewiesen.

Aus der Tatsache des Überwiegens der Sauerstoffmangelreaktion über die Medikamentreaktion könnte sich die Frage ergeben, ob die (orale) Anwendung koronaraktiver Substanzen zur Verbesserung der Myocarddurchblutung überhaupt erforderlich und sinnvoll ist. Untersuchungen an Hunden und Katzen in Narkose von BRETSCHNEIDER u.Mitarb. (1959); BETZ u.BENZING (1963) und von LANGE (1963) haben bewiesen, daß durch intravenöse Zufuhr von Koronardilatoren sowohl die durch arterielle Hypoxie erhöhte Koronardurchblutung noch gesteigert als auch die Durchblutung im experimentellen Infarkt noch verbessert werden kann. Das zeigt, daß der Organismus seine Kompensationsmechanismen nicht voll ausschöpft, selbst wenn es, wie beim Infarkt, zum Gewebstod kommt.

Welche Wirkungen von den drei untersuchten Koronardilatoren bei oraler Anwendung zu erwarten sind, haben die Untersuchungen gezeigt. Trimanyl und Persantin führen zu einer zeitlich auf 2-3 Stunden begrenzten Erhöhung der Myocarddurchblutung. Auf den Wert solcher begrenzter Mehrdurchblutungen auch über die eigentliche Reaktionszeit hinaus haben KNIPPING u.Mitarb. (1960) hingewiesen. MEESMANN u. Mitarb. (1964) konnten veranschaulichen, daß mit langfristiger oraler Anwendung von Persantin in einer Dosierung von 3 mal 2 mg/kg an Hunden eine erhebliche Vermehrung der

Vascularisation des Herzmuskels erreicht werden kann.

Die Wirkung von Amplivix auf die Myocarddurchblutung erscheint auf den ersten Blick besonders günstig. Angesichts der Befunde über den Sauerstoffverbrauch und der Sauerstoffsättigungsmessungen auf dem Myocard (NIESEL u. BETZ, persönl.Mitteilung) muß man den Wert dieser Myocarddurchblutungssteigerung jedoch in dem hier untersuchten Fall der Katze als zweifelhaft ansehen, wenn man als Maß die "Güte der Kranzgefäßdurchblutung" (GOLLWITZER-MEIER u. KROETZ 1940) nimmt.

Bei Übertragung der Befunde auf klinische Verhältnisse müssen vor allem zwei Punkte berücksichtigt werden, die zu abweichenden Resultaten führen könnten. Bei fortgeschrittener Koronarsklerose oder primär weitgestelltem Gefäßsystem, wie beim Infarkt, kann eine durch unvorsichtige Dosierung hervorgerufene Blutdrucksenkung, die bei normal erweiterungsfähigem Koronarsystem durch dessen stärkere Dilatation noch kompensiert wird, schon zu einer Verminderung der Koronardurchblutung führen. Außerdem kann die Reaktionsweise bei Versuchstier und Mensch stärker verschieden sein. An diese Möglichkeit ist beim Amplivix bezüglich seiner stoffwechselsteigernden Wirkung zu denken. Nach BEKAERT u. AUBERT (1961) ergaben Grundumsatzbestimmungen am Menschen bei z.T. monatelanger Amplivixbehandlung, allerdings in der (therap.) Dosierung von 600, später 300 mg pro die, keinen Hinweis auf eine Sauerstoffverbrauchssteigerung, wie sie bei der Katze regelmäßig gesehen wurde.

Abgesehen von diesen beiden Faktoren kann die Myocarddurchblutungsmessung am Wachtier mit der Wärmeleitsonde bei oraler Anwendung koronaraktiver Substanzen als eine Untersuchungsmethode angesehen werden, die die Bedingungen bei der klinischen Anwendung dieser Stoffe weitgehend nachahmt und deshalb eine bessere Beurteilung ermöglicht.

G. Zusammenfassung

Die Wirkung von Persantin, Trimanyl und Amplivix auf die lokale Myocárddurchblutung wacher, frei beweglicher Katzen bei oraler Verabreichung der Stoffe wurde mit Hilfe chronisch in die Muskulatur des linken Ventrikels implantierter Wärmeleitsonden nach HENSEL untersucht. In den verwendeten Dosierungen zeigten alle drei Substanzen eine koronardurchblutungssteigernde Wirkung, die bei Persantin und Amplivix ausgeprägter und zuverlässiger war als bei Trimanyl. Die Wirkung von Sauerstoffmangel (8-11 % in N₂) übertraf die Medikamentreaktionen.

Amplivix führte zu einer besonders langdauernden Durchblutungszunahme; bei chronischer Verfütterung wurde eine Erhöhung des gesamten Durchblutungsniveaus beobachtet.

Sauerstoffverbrauchsmeasurements am Ganztier unter Amplivixapplikation ergaben regelmässig eine Steigerung des O₂-Verbrauchs, durch die die beobachteten Verhaltensänderungen erklärt sind.

	Zeit nach der Fütterung in Stunden						Maximalwert
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	
Änderung der Wärmetransportz. $[\Delta\lambda]$ nach Persantin (4-8 mg/kg oral) Mittelw. aus 13 Einzelversuchen	0,12	0,19	0,09	0,11	0,05	0,03	0,29
Standardabweichung des Mittelwertes σ M.	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,07$	$\pm 0,11$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$
Änderung der Wärmetransportz. $[\Delta\lambda]$ nach Persantin (9-12 mg/kg oral) Mittelw. aus 13 Einzelversuchen.	0,14	0,09	0,05	0,05	0,04	0,07	0,24
Standardabweichung des Mittelwertes σ M.	$\pm 0,05$	$\pm 0,03$	$\pm 0,06$	$\pm 0,04$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$
Änderung der Wärmetransportz. $[\Delta\lambda]$ ohne Persantin. Mittelw. aus 23 Einzelversuchen.	0,02	0,00	0,00	0,02	0,02	0,00	
Standardabweichung des Mittelwertes σ M.	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	

Tab. 1: Wirkung von Persantin auf die lokale Myocarddurchblutung. Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta\lambda$ $[\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{OC}^{-1}]$ gegenüber der Vorperiode (zw. 8 und 11 Uhr) nach Fütterung von Persantin in verschiedener Dosierung um die gleiche Tageszeit (11 Uhr). In den unteren beiden Reihen entsprechende Werte ohne Persantinfütterung. Bei beiden Dosierungen besteht in den ersten beiden Stunden nach Fütterung eine signifikante Steigerung der Myocarddurchblutung gegenüber den entsprechenden Leerwerten ($p < 0,05$; $p < 0,01$). Innerhalb der Einzelregistrierungen wurden die jeweiligen Stundenwerte meist aus mehreren Einzelwerten ermittelt. In der letzten Spalte ist der Mittelwert aus den Maximalwerten der Einzelregistrierungen aufgetragen, die verschiedenen schnell nach der Fütterung erreicht wurden. (Wärmeleitsonde in der Muskulatur des linken Ventrikels.)

	Zeit nach der Fütterung in Stunden						
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6	6-7
Änderung der Wärmetransportzahl $[\Delta \lambda]$ nach Trimanyl (2-4 mg/kg oral). Mittelwert aus 27 Einzelversuchen	0,08	0,07	0,06	0,03	0,09	0,04	0,01
Standardabweichung des Mittelwertes σ_M	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$
Änderung der Wärmetransportzahl $[\Delta \lambda]$ nach Trimanyl (5-8 mg/kg oral). Mittelwert aus 15 Einzelversuchen	0,01	0,03	0,00	0,08	- 0,01	- 0,01	0,05
Standardabweichung des Mittelwertes σ_M	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$
Änderung der Wärmetransportzahl $[\Delta \lambda]$ ohne koronaraktive Substanz Mittelwert aus 23 Einzelversuchen	0,02	0,00	0,00	- 0,02	0,02	0,00	0,00
Standardabweichung des Mittelwertes σ_M	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$

Tabelle 2 Änderung der Wärmetransportzahl $\Delta \lambda$ [$\text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ \text{C}^{-1}$] gegenüber der Vorperiode nach Fütterung von Trimanyl in verschiedener Dosierung um die gleiche Tageszeit (11 Uhr). In den unteren beiden Reihen die entsprechenden Werte ohne Trimanylfütterung. Bei der Dosierung 2-4 mg/kg zeigt der Wert in der 2. und 3. Stunde eine signifikante ($p < 0,05$) Steigerung gegenüber dem entsprechenden Leerwert, bei der Dosierung 5-8 mg ist dies nur bei dem Wert in der 4. Stunde nach Fütterung der Fall, die übrigen Wert unterscheiden sich nicht signifikant von den Leerwerten.

Vers. Nr.	Dosierung	Dauer der Amplivix- Fütterung [Tag]	O ₂ - V e r b r a u c h				
			Mittelwert d. Vorperiode [ml O ₂ /kg/min]	letzter Tag d. Vorperiode [ml/kg/min]	Höchstwert unter Amplivix [ml/kg/min]	Höchstwert vix in % d. Mittelwertes d. Vorperiode	Höchstwert unter Amplivix in % des letz- ten Wertes der Vorperiode
1	20 mg/kg	5	7,47	8,28	12,67	169 %	153 %
2	20 mg/kg	12	7,76	8,8	12,62	162 %	143 %
3	20 mg/kg	7	6,6	6,14	9,22	140 %	150 %
4	30 mg/kg		6,6	6,14	13,51	205%	220 %
5	30 mg/kg	3	4,9	3,93	12,32	251 %	313 %
6	30 mg/kg	5	6,57	6,09	9,49	144 %	156 %
7	40 mg/kg	4	5,96	6,22	14,6	245 %	234 %
8	40 mg/kg	3	8,23	7,45	10,85	132%	145 %
9	40 mg/kg	1	8,08	7,38	9,73	120 %	132 %

Tab. 5: Verhalten des Sauerstoffverbrauchs des Ganztieres vor und während einer Amplivixfütterung.

L i t e r a t u r

- ALELLA, A.: Steuerung der Koronardurchblutung. In: Probleme der Koronardurchblutung, Bad Oeynhausener Gespräche II, S. 11-31 . Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1958 .
- BEISENHERZ, G., F.W.KOSS, A.SCHÜLE, I.GEBAUER, R.BÄRISCH u. R.FRÖDE: Das Schicksal des 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidin im menschlichen und tierischen Organismus. Arzneimittel-Forsch. 10, 307-312 (1960)
- BEKAERT, J., u. P.AUBERT: Klinische Untersuchungen über Amplivix, eine neue koronarerweiternde Substanz. Ther.Umsch. 18, 317-321 (1961)
- BETZ, E., u. H.BENZING: Fortlaufende Registrierung der lokalen Myokarddurchblutung an wachen, frei beweglichen Katzen. Verh.dtsch.Ges.Kreisla.-Forsch. 28, 437-440 (1963)
- BETZ, E., u. H.BENZING: Zum Mechanismus der Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin auf die Myokarddurchblutung. Arzneimittel-Forsch. 13, 702-706 (1963)
- BETZ, E., D.BRAASCH u. H.HENSEL: Die Wirkung von 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)-pyrimidin auf die Durchblutung von Myokard, Gehirn, Niere, Leber, Haut und Muskulatur. Arzneimittel-Forsch. 11, 333-336 (1961)
- BETZ, E., H.HENSEL u. W. DU MESNIL DE ROCHEMONT: Gleichzeitige Messung der lokalen Myokarddurchblutung mit Wärmeleitmessern und ⁸⁵Krypton-Clearance. Pflügers Arch.ges.Physiol. 283, R 54 (1965)
- BETZ, E., K.BRÜCK, H.HENSEL, I.JARAI u. A.MALAN: Verhalten des Energieumsatzes bei umschriebener Hypothalamuskühlung an der wachen Katze. Pflügers Arch.ges.Physiol. 272, 76-77 (1960)

- BILL, A.: Studies of the heated thermocouple principle for determinations of blood flow in tissues. Acta physiol.scand. 55, 111-126 (1962)
- BRETSCHNEIDER, H.J.: Neue Pharmaka zur Behandlung der Koronarinsuffizienz. Dtsch.med.Wschr. 35, 1649-1660 (1961)
- BRETSCHNEIDER, H.J., A.FRANK, U.BERNHARD, K.KOCHSIEK u. F. SCHELER: Die Wirkung eines Pyrimido-pyrimidin-Derivates auf die Sauerstoffversorgung des Herzmuskels. Arzneimittel-Forsch. 9, 49-59 (1959)
- CHARLIER, R.: Untersuchungen über die coronarerweiternden Eigenschaften des Aethyl-2(3', 5' diiod-4' oxybenzoyl)-3 cumarons. Arzneimittel-Forsch. 10, 732-736 (1960)
- DELTOUR, G., F.BINON, F.HENAUX et R.CHARLIER: Recherches dans la série de Benzofurannes. I. Arch.int.Pharmacodyn. CXXXI, I - II: 84-106 (1961)
- DÖRNER, J., u. E.WICK: Schwankungen und Änderungen der Koronardurchblutung und des Blutdrucks am wachen Hund bei fortlaufender Registrierung. Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 25, 249-252 (1959)
- DÖRNER, J., u. E.WICK: Vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit gebräuchlicher coronarerweiternder Pharmaka bei narkotisierten und wachen Hunden. Arzneimittel-Forsch. 10, 631-636 (1960)
- GIBBS, F.A.: A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle. Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 31, 141-146 (1933)
- GOLENHOFEN, K., H.HENSEL u. G.HILDEBRANDT: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1963.

- GOLLWITZER-MEIER, Kl., u. Ch.KROETZ: Kranzgefäßdurchblutung und Gaswechsel des innervierten Herzens.
Klin.Wschr. 19, 580-583 und 616-620 (1940)
- GRABNER, G., F.KAINDL u. O.KRAUPP: Die Wirkung von 2,6-Bis (diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d) pyrimidin auf Herztätigkeit und Coronarkreislauf narkotisierter Hunde.
Arzneimittel-Forsch. 9, 45-49 (1959)
- GREGG, D.E.: Physiology of the coronary circulation.
Circulation 27, 1128-1137 (1963)
- HENSEL, H.: Fortlaufende Wärmeleitfähigkeits- und Durchblutungsmessung im Gewebe mit einer Differential-Calorimetersonde.
Ber.ges.Physiol. 162, 360 (1953/ 1954)
- HENSEL, H.: Messung der Muskeldurchblutung am Menschen.
Klin.Wschr. 34, 1223-1227 (1956)
- HENSEL, H.: Durchblutungsmessungen nach dem Prinzip der geheizten Thermoelemente. In: Kreislaufmessungen. 3. Freiburger Colloquium S. 52-67.
München-Gräfelfing: Werk-Verlag Dr.E.Banaschewski 1962.
- HENSEL, H.: Neue Wärmeleitsonden zur Durchblutungsregistrierung.
Naturwissenschaften 50, 155-156 (1963)
- HENSEL, H.: Neue Wärmeleitelemente zur Durchblutungsmessung.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 278, 101-102 (1963)
- HENSEL, H.: Langfristige Registrierung der Myokarddurchblutung am wachen Tier. In: Kreislaufmessungen. 4. Freiburger Colloquium S.145-148.
München-Gräfelfing: Werk-Verlag Dr.E.Banaschewski 1964.
- HENSEL, H., E.BETZ u. W.du MESNIL de ROCHEMONT: Langfristige Registrierung der Myocarddurchblutung am wachen Tier mit neuen Wärmeleitsonden.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 281, 101 (1964)

- INGVAR, D.H., and N.A.LASSEN: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton⁸⁵.
Acta physiol.scand. 54, 325-338 (1962)
- JOHANSSON, B., E.LINDER and T.SEEMANN: Coronary collateral blood flow in relation to the mass of ischemic myocardium, studied with Krypton⁸⁵.
Acta physiol. scand. 63, 495-504 (1965)
- KADATZ, R.: Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6-Bis(diäthanol-amino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin.
Arzneimittel-Forsch. 9, 39-45 (1959)
- KIESE, M., G.LANGE u. K.RESAG: Die Wirkung von 2,6-Bis(di-äthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin auf die Durchblutung des experimentellen Herzinfarkts und des gesunden Herzmuskels.
Z.ges.exp.Med. 132, 426-435 (1960)
- KNIPPING, H. W., W.BOLT u. K.MIKULICZ: Klinische Erfahrungen und experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Pyrimido-Pyrimidin-Derivat.
Arzneimittel-Forsch. 10, 364-369 (1960)
- LANGE, G.: Messung der Durchblutung des experimentellen Herzinfarkts und Beeinflussung der Durchblutung des infarzierten und nicht infarzierten Herzmuskels durch einige Gifte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Pharmak. 246, 240-286 (1963)
- LEINGARDT, H.: Ein Beitrag zur Therapie der Koronarsuffizienz.
Medizinische 49, 2408-2412 (1959)
- LOCHNER, W., u. M.NASSERI: Die Wirkung eines Pyrimido-Pyrimidin-Derivates auf den Stoffwechsel und die Sauerstoffversorgung des Herzens.
Arzneimittel-Forsch. 10, 636-638 (1960)

MEESMANN, W., G.BUSCH, W.BRAASCH u. G.W.BACHMANN: Entwicklung von Koronar-Kollateralen durch chronische orale Persantin-Behandlung.

Med.Welt(Berl.) 1964, S. 1106-1111 .

MICHEL Action sur la phosphorylation oxydative dans les mitochondries.

Amplivix-Symposium der Firma Labaz,Brüssel (1964)

MILLA, E., u. E.GRUMELLI: Attività biologica di una nuova serie di vasodilatatori coronarici.

Farmaco, Pavia 6, 150-169 (1951)

NEUHAUS, G., M.NASSERI, E.FIEDLER u. I.SEKI: Die Wirkung peroraler Langzeitbehandlung mit Persantin^(R) bei Hunden auf die koronare Durchblutung in Ruhe, nach Noradrenalin und auf die Überlebenszeit des Herzens nach totaler Aortenabklemmung.

Z.ges.exp.Med. 137, 574-586 (1963)

SCHMAHL, F.W., u. E.BETZ: Die Reaktion der Durchblutung von Myokard, Leber, Niere, Skelettmuskulatur und Gehirn der Katze nach intravenöser Injektion von 3,4-Bis-[p-(β -diäthylamino)-äthoxyphenyl] - hexan-dihydrochlorid.

Arzneimittel-Forsch. 14, 1359-1360 (1964)

VAERENBERGH, P.M.van, J.BEKAERT, W.DIERICK u. J.BROEKHUYSEN: Bestimmung des Weges eines J¹³¹-markierten pharmazeutischen Präparats⁺) im menschlichen Organismus. +)Amplivix^(R).

Strahlentherapie 111, 482-486 (1960)

Lebenslauf

Am 15.10.1926 wurde ich als Sohn der Eheleute Johannes Bosshammer und Elisabeth, geb. Gilbert, in Stedebach geboren. Von 1933 ab besuchte ich die Volksschule in Niederwalgern und ab 1937 die Oberschule für Jungen in Marburg, die ich bei Heranziehung zum Kriegsdienst mit einem vorläufigen Abschluß verlassen mußte. 1946 nahm ich deshalb an einem Reifeprüfungslehrgang teil. Im Wintersemester 1947 begann ich mit dem Medizinstudium in Marburg und legte hier die ärztliche Vorprüfung 1949 ab. Während der letzten klinischen Semester studierte ich in Gießen und bestand dort 1952 das Staatsexamen. Nach dem Examen habe ich zunächst in einer Kinderklinik und in einem Pathologischen Institut gearbeitet, anschließend auf der inneren Abteilung eines Krankenhauses.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

in Marburg: Becker, Benninghoff, Bock, Büttner, Brobeil, Büsing, Dittler, von Engelhard, Grüter, Habs, Hamperl, Hagemann, Heim, Heinz, Kaufmann, Kiese, Klapp, Klewitz, Linneweh, Luther, Mahr, Mattes, Meerwein, du Mesnil de Rochemont, Pierson, Poetschke, Rosemann, Scheidt, Schmidt, Schwalm, Stutte, Trautwein, Villinger, Vogt, Wagenseil, Walcher, Wiedhopf

in Gießen: Blasius, Boening, Bohn, Bohnstedt, Cremer, Eigler, Haas, Hallervorden, Haug, Herzog, Helschkel-Artelt, Hildebrandt, Hungerland, Keil, Kemkes, Klees, Koch, Koehler, Kraemer, Lapp, Oelemann, Rathke, Rauh, Roemer, Schäfer, Schultze, Storck, Stotz, Tonutti, Vossschulze, Wagenseil.

Herrn Prof. Dr. H. HENSEL bin ich sehr zu Dank verpflichtet für die freundliche Überlassung des Themas und für die Möglichkeit, an seinem Institut zu arbeiten.

Herrn Dozent Dr. E. BETZ danke ich für die Einführung in die Materie und das stets gleiche Interesse am Fortgang der Arbeit, ganz besonders aber auch für die herzliche Aufnahme in die Laborgemeinschaft.

